

UNIVERSITÉ DE GENÈVE. — Faculté de Médecine.

Institut Pathologique — Professeur M. ASKANAZY

L'influence de l'arsenic dans la production des tumeurs

THÈSE

Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine.

PAR
RENÉE GIROD
GENÈVE

Thèse N° 1216.

GENÈVE
IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS
1927

UNIVERSITÉ DE GENÈVE. — Faculté de Médecine.

Institut Pathologique — Professeur M. ASKANAZY

L'influence de l'arsenic

dans la

production des tumeurs

THÈSE

Présentée à la Faculté de Médecine de l'Université de Genève
pour l'obtention du grade de Docteur en Médecine.

PAR

RENÉE GIROD

GENÈVE

Thèse N° 1216.

GENÈVE

IMPRIMERIE J. GUERRY, 23, RUE DES BAINS

1927

*La Faculté de Médecine, sur le préavis favorable de M
le Professeur Askanazy, autorise l'impression de la présente
thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les pro-
positions qui y sont énoncées.*

Genève, le 14 février 1927.

Le Doyen,

D^r M. ROCH.

Introduction

Le rôle du goudron dans la formation du cancer étant aujourd'hui universellement connu et prouvé, nous laisserons de côté cette question et nous nous bornerons dans cette étude à mettre en valeur le rôle de l'arsenic comme facteur chimique, capable par l'excitation cellulaire qu'il produit de contribuer à la création ou au développement des formations blastoïdes et des blastomes, même malins.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CHAPITRE PREMIER

L'arsenic au point de vue physiologique et pathologique ⁽¹⁾

Le métalloïde arsenic peu abondant dans les minéraux et les végétaux existe cependant un peu partout associé à d'autres éléments ou aux protéines avec lesquelles il forme des colloïdes très complexes. C'est en 1899 qu'A. Gautier le décéla chez les mammifères puis chez l'homme (0,43 millig.) où il se trouve principalement dans les glandes thyroïde (0,17) et mammaire, dans le thymus, le cerveau et les productions épithéliales telles que poils et cheveux.

Plus tard, Bertrand le trouva aussi chez les poissons et autres animaux marins. Il provient, chez ces derniers, de l'eau de mer. Les habitants et les animaux terrestres l'ingèrent avec les végétaux qui le prennent au sol.

En lui-même, l'arsenic n'est pas toxique, il le devient en s'oxydant spontanément sous forme d'anhydride arsénieux As_2O_3 . Ce dernier est très dangereux. Poudre blanche à saveur sucrée, il fut pendant bien des siècles le poison préféré facile à administrer, difficile à déceler avant l'invention de l'appareil de Marsh. Quinze centigrammes, dix même absorbés en une fois, peuvent tuer un adulte.

L'absorption progressive de petites quantités crée une accoutumance très grande qui permet à l'homme de supporter des doses journalières de 40 centigrammes, soit bien supérieures à la dose mortelle.

L'intoxication aiguë se caractérise par des troubles gastro-intestinaux qui forment le tableau tragique im-

(1) Une grande partie des renseignements contenus dans ce chapitre nous a été fournie par le traité de Pharmacologie de E. Poulson.

mortalisé par Flaubert dans la scène de la mort de Mme Bovary.

La forme paralytique est plus rare et tue plus rapidement par asphyxie bulbaire. Elle se manifeste au début par des crampes, des tremblements, puis des paralysies musculaires qui se généralisent et suppriment l'acte respiratoire. L'arsénicisme chronique, moins connu, parce que très variable dans ses symptômes, peut être la suite d'une intoxication aiguë. Plus fréquemment, il se manifeste sournoisement, résultat de l'absorption prolongée de très petites doses de poison. Les produits alimentaires tels que le vin et la bière falsifiés et contenant des traces d'arsenic¹ ont causé de véritables épidémies d'arsénicisme chronique. Brouardel et Pouchet en ont décrit les principaux symptômes : anorexie et troubles digestifs, sécheresse des muqueuses ou bien au contraire catarrhe, éruption vésiculeuse semblable à l'herpès, mais qui ne touche que le visage et les membres, hyperkératose, sur les paumes des mains et les plantes des pieds, pigmentation de la peau (Arsenmelanose), enfin l'ictère, avec augmentation du volume du foie. Or la substance la plus fréquemment utilisée pour faire l'ictère expérimental chez les oiseaux est l'hydrogène arsénié AsH_3 employé dans les expériences classiques de Naunyn et Minkowski sur la genèse de l'ictère. Parfois, chez les alcooliques surtout, c'est le système nerveux qui est seul atteint. On constate alors des anesthésies, des névrites ; dans les cas graves, des paralysies des extenseurs (surtout des radiaux). Enfin, l'atteinte des cordes vocales produit l'aphonie. Ces symptômes rappellent ceux du choléra.

Les expériences sur les animaux ont prouvé que ce sont les capillaires sanguins qui sont atteints. Les vaso-constricteurs restent paralysés si complètement que l'excitation électrique du nerf splanchnique ne produit plus d'effet sur

(1) Voir sur ce sujet l'ouvrage récent du Prof. Karl Pelren : Les différentes formes de l'arsénicisme. (Masson & Cie, Paris).

eux. Il en résulte une stase périphérique et une forte baisse de la pression. Le cœur n'est jamais paralysé. C'est toujours l'atteinte du bulbe qui est la cause de la mort.

L'arsenic est un poison protoplasmique, les protozoaires sont rapidement détruits par son contact : d'où son emploi contre le spirochète. Seul le *penicillum glaucum* s'accommode fort bien de sa présence et le transforme en un gaz à odeur caractéristique (ail).

En thérapeutique, l'arsenic est depuis fort longtemps employé par petites doses ou même en doses plus fortes dans l'anémie pernicieuse (Neisser). On sait qu'il stimule l'hématopoïèse, mais on ignore par quel mécanisme. Bettmann, dans le but de connaître mieux cette action de l'arsenic, traita par injections des lapins, et après chaque traitement examina la teneur du sang en éléments et en hémoglobine. Les petites doses excitent la production des hématies : on voit apparaître les érythrocytes à noyaux, l'hémoglobine augmente, les éosinophiles sont plus nombreux. Les doses plus fortes agissent de même, mais il y a aussi destruction des globules rouges. Si on augmente encore la quantité d'arsenic injectée, la destruction domine la production, il y a lymphocytose et diminution des éosinophiles. Les phénomènes d'intoxication apparaissent. Ces expériences montrent d'une façon certaine que l'action de l'anhydride arsénieux sur l'organisme varie énormément suivant la dose employée. Même constatation si l'on compare l'état de la peau et des cheveux chez les arsenicophages, avec ceux des individus intoxiqués par des quantités peu ou pas supérieures, mais autrement administrées. L'anhydride arsénieux étant un poison très violent, agit très fortement sur les organismes vivants. Pour l'homme, la dose mortelle étant de quelques centigrammes, c'est par milligrammes ou fractions de milligrammes qu'il est utilisé en thérapeutique pour stimuler l'hématopoïèse ou pour activer les échanges cellulaires de l'épiderme.

L'usage prolongé de médicaments contenant de l'arsenic, fait apparaître les symptômes d'intoxication

chronique. Il existe donc un « seuil » au delà duquel l'organisme ne peut plus éliminer le poison, et où il est obligé de l'emmagasiner. Or, cette limite inconnue peut être atteinte même si les doses régulièrement absorbées sont minimes, c'est le cas des ouvriers qui manipulent les produits dérivés de la houille. Chez ceux-ci, les carcinomes de la peau étant très fréquents, les auteurs qui s'en sont occupés ont été tout naturellement amenés à se demander si l'arsenic ne devait pas être là aussi incriminé. L'hypothèse de Virchow, qui suppose que le carcinome est la conséquence d'une « *irritation chronique* » physique et chimique, fut le point de départ des travaux que nous allons récapituler.

CHAPITRE II

Historique du rôle de l'arsenic dans l'origine des néoplasmes

Abstraction faite des réflexions sur le carcinome de Schneeberg, c'est Hutchinson qui, le premier, en 1888, présenta à la Société Pathologique de Londres 7 cas de malades porteurs de cancers qu'il attribua à l'arsenic. Ces malades affectés de dermatoses (psoriasis ou autres) avaient été longuement traités par de petites doses d'arsenic. Après un temps de latence, succédant aux phénomènes connus d'hyperkératose et de pigmentation, ces malades furent atteints de tumeurs malignes localisées aux mains et aux pieds. Cette localisation, qui n'est pas celle des épithéliomes ordinaires, correspond au contraire parfaitement aux affections arsenicales.

Le diagnostic microscopique fut dans 2 cas celui de carcinome à globes épidermiques, dans 5 cas seul le diagnostic clinique fut posé.

Un de ces malades mourut prématurément, présentant une hyperkératose intense qui rappelait le début des cas contrôlés plus tard.

En 1913, Pye, Smith, Béattie et Nutt, à propos d'un cas analogue, reprennent l'histoire de l'arsenic comme facteur cancérisant et récapitulent 30 cas publiés dans la littérature (y compris les cas de Hutchinson). Dans ces 30 cas, plusieurs n'ont pas été suffisamment étudiés. Il en reste cependant un certain nombre qui sont indéniables. Les auteurs admettent les conclusions d'Hutchinson et les développent à nouveau : le carcinome apparaît volontiers chez les malades atteints de psoriasis qui ont été longtemps traités à l'arsenic. Il est le résultat :

- 1) de l'excitation mécanique prolongée ;
- 2) de l'excitation chimique lente.

Pendant la période de latence qui sépare la dermatose de l'apparition de la tumeur, l'arsenic serait emmagasiné dans la substance nerveuse, ou peut-être dans la thyroïde, puis, sous l'influence d'une cause nouvelle, il se précipiterait à un moment donné vers les cellules de l'épithélium qui ont pour lui une affinité très marquée. Les auteurs affirment que l'arsenic prédispose à la tumeur, mais qu'il n'en est pas la cause.

Dix ans plus tard, en 1923, Fönss publie 26 nouveaux cas de cancer qu'il attribue au traitement du psoriasis par l'arsenic. Plusieurs de ces cas ont fait des métastases dans les ganglions régionaux, tous ont débuté par l'hyperkératose.

D'autre part, on connaissait depuis longtemps déjà, dans les grands centres industriels, les symptômes morbides, classés en 1876 par Manouvrier, de Lille, sous le nom « d'intoxication houillère ».

En 1875, Volkmann signalait la fréquence du cancer de la peau chez les ouvriers du goudron. La même année, Pott, en Angleterre, décrivait le cancer du scrotum spécial aux ramoneurs.

La fin du siècle vit éclore les premiers résultats des travaux expérimentaux qui firent apparaître les carcinomes de la peau, en badigeonnant des souris blanches avec du goudron. Le rôle cancérisant de ce produit est universellement admis aujourd'hui. Nous n'en parlerons que pour mémoire, mais, comme il est fort complexe et variable dans sa composition, il est difficile de savoir quel est dans le goudron l'agent principal de la transformation de l'épithélium normal en carcinome.

Dans les centres industriels où le cancer est tout particulièrement fréquent, des enquêtes systématiques furent entreprises, qui révélèrent chez la plupart des ouvriers malades les symptômes décrits par Manouvrier : irritation de la peau, du visage et des conjonctives, acné, teinte brunâtre des téguments, hyperkératose. Chez beaucoup d'ouvriers existaient des cancers de la peau des mains et du visage, souvent multiples. En 1916, Bayet signala une fabrique d'ag-

glomérés où, sur 13 ouvriers, 11 étaient atteints ou menacés de carcinome, ceci, chez des hommes jeunes encore, et dont les ⁴/₅ étaient en dessous de 40 ans. Frappé de l'analogie des symptômes, il fait une série d'analyses qui lui révèle chez tous les malades un excédent d'arsenic dans le sang. Il trouve aussi une proportion assez forte du métalloïde dans les excréta.

Les différents brais examinés par la méthode de Strzyzowski, contiennent des quantités variables qui vont jusqu'à 10 cg. d'arsenic par kilogramme. Le gaz d'éclairage, le goudron, la suie, l'aniline en contiennent aussi. Ces constatations permettent à Bayet d'affirmer, dès 1919, que c'est l'arsenic qui est la cause du cancer des ouvriers du brai. Il signale l'analogie des carcinomes papillomateux de la vessie, observés dans les fabriques d'aniline et attribués par Rehn, Nassauer et d'autres auteurs à des vapeurs toxiques, et il pense que les quantités minimes d'arsenic que contient l'aniline peuvent suffire à produire les tumeurs. Les ouvriers employés dans ces fabriques ont aussi des symptômes d'intoxication, tels que l'hyperhidrose, qui rentre dans la catégorie des manifestations de l'arsénicisme chronique.

Signalons enfin les cancers du poumon observés à Schneeberg, en Saxe, parmi les ouvriers des mines qui produisent le minerai de nickel, de cobalt et d'arsenic. Schmorl, qui a étudié 7 cas de carcinome des bronches, pense qu'ils sont dus à l'irritation chronique produite par les poussières d'arsenic. Les pneumoconioses sont fréquentes à Schneeberg, la tuberculose, par contre, y est rare.

C'est à Leitch, de Londres, que revient l'honneur d'avoir obtenu expérimentalement le premier cancer de la souris par l'arsenic. Sur une série de 100 animaux, badigeonnés 2 fois par semaine avec une solution d'arsénite de potassium à 0,12%, il obtint 1 carcinome pavimenteux typique, avec métastases. Les souris qui avaient reçu l'arsenic mélangé à la nourriture ne développèrent pas de tumeur.

La même année, en 1922, Bierich, reprenant les expériences faites par Gies sur des lapins, injecta à de jeunes ani-

maux des quantités journalières de 0,5 mg. d'As₂O₃, et constata qu'ils se développaient mieux que les animaux témoins. Il injecta également des souris adultes (0,1 mg. par jour). Beaucoup moururent de ce traitement. Celles qui survécurent ne développèrent pas de cancer. Seuls les animaux qui en même temps que les injections reçurent des badigeonnages au goudron, arrivèrent au stade précancéreux, c'est-à-dire à former des traînées épithéliales dans la profondeur. Bierich ne dit pas avoir essayé les badigeonnages à l'arsenic.

Au cours de ses expériences sur le sarcome des poules, Carrel a aussi employé les solutions d'As₂O₃ dosées, de 1°_{500.0} à 1°_{250.000}, destinées à stimuler dans les muscles thoraciques la formation du sarcome. Les solutions dosées à 1°_{125.000} et 1°_{250.000} ont fait des sarcomes transmissibles à d'autres animaux dans les $\frac{4}{5}$ des cas traités.

Tandis que ces expériences se faisaient en Amérique, Askanazy, à Genève, continuant ses études sur les tératomes, eut l'idée de se servir d'une faible solution d'arsenic pour stimuler la croissance des tumeurs provoquées par des greffes dans l'estomac du rat. La liqueur de Fowler fut mélangée à l'eau de boisson des animaux d'une série, ceci pendant 4 à 5 mois. Tandis que la série parallèle qui n'avait pas reçu d'arsenic ne donnait que des résultats peu satisfaisants, sur les 6 rats qui reçurent de l'arsenic, 2 développèrent des adénokystomes, dont l'un nettement atypique (traînées d'épithélium cubique en profondeur), un rat fit un sarcome de l'os, un autre un sarcome à l'endroit où avait été faite la greffe embryonnaire; les 2 derniers rats présentèrent des tumeurs bénignes de l'estomac.

C'est à la même époque, en 1923, que furent greffés par Askanazy les rats dont nous relaterons plus loin l'histoire. Après avoir reçu sous la peau de l'abdomen de la bouillie d'embryon, ils furent traités régulièrement par des injections d'arsénite de potassium à 1°_{4.000.000}. Cette série de 7 animaux produisit 4 tumeurs volumineuses. Un rat mourut

prématurément d'un abcès de la paroi abdominale. 2 rats ne réagirent pas à la greffe.

C'est afin de continuer à étudier le rôle de l'arsenic dans la production des tumeurs, que nous avons entrepris les expériences que nous exposons plus bas. Les résultats nous paraissent assez intéressants pour être rapportés en détail, mais il ne faut pas oublier que les réactions biologiques qui sont soumises à des conditions multiples, peuvent toujours être chanceuses, comme nous le verrons plus loin.

CHAPITRE III

Expériences sur les animaux

Elles furent faites pour la plupart sur des rats et comprirent deux parties distinctes.

PREMIERE PARTIE

Cette série fut entreprises en 1923 par le Professeur Askanazy, secondé par M^{lle} D^r Oettiker. 7 rats que nous avons déjà mentionnés et auxquels on avait injecté sous la peau de l'abdomen de la bouillie embryonnaire, reçurent régulièrement 2 fois par semaine et pendant 4 mois des injections d'une solution d'arsénite de potassium à 1 $\frac{0}{4.000.000}$. Un animal mourut au début du traitement. 2 ne donnèrent pas de résultat. Les 4 rats qui survécurent de 5 mois à 1 an développèrent des tératomes volumineux.

Rat 413 : mort 5 mois et 27 jours après la greffe, a une tumeur de 35-28-22 mm.

Rat 414 : mort 5 mois et 27 jours après la greffe, a une tumeur de 37-28-20 mm.

Rat 415 : mort 1 an, 14 mois, 11 jours après, a une tumeur de 44-45-16 mm.

Rat 417 : mort 1 an, 3 $\frac{1}{2}$ mois après la greffe, a une tumeur de 35-22-20 mm.

Rat 413.

Le 4 juillet 1923, l'animal reçoit sous la peau de l'abdomen 5 ccm. de bouillie provenant de son propre fœtus extirpé avec l'utérus. Le lendemain de l'opération, on injecte dans le territoire de la greffe 1 ccm. d'arsénite de potassium dilué à 1 pour 4 millions. De même le 7 juillet. Le 9 juillet, la suture de la peau s'est ouverte, on injecte $\frac{1}{2}$ ccm.

d'arsenic. Le 11 du même mois, la tumeur ainsi provoquée a 3-1, 5-1 cm., elle présente en son milieu une fente fistuleuse à bords colorés en jaune. Depuis lors, l'animal reçoit 2 fois par semaine une injection d'arsenic qui se fait directement dans la tumeur. Le rat meurt le 31 décembre, soit 5 mois et 27 jours après la greffe embryonnaire.

Autopsie : Il existe 3 fistules dans la région térétoïde qui, ailleurs, est recouverte de peau saine. Il y a de l'œdème sous-cutané, mais pas d'adhérences péritonéales. La tumeur est sphérique et mesure 35-28-22 mm. Sa consistance est très ferme. A la coupe : une grande partie est purulente et nécrosée. La rate de l'animal est augmentée de volume, les organes sont pâles. L'autopsie ne révèle pas d'autres altérations.

Tumeur : Elle est nettement circonscrite. A la coupe : elle est renfermée dans une capsule fibreuse sous laquelle existe un tissu gris rosé à caractère également fibreux. Cette couche de tissu a de 1 à 3 mm. d'épaisseur. La plus grande partie du noyau est formée par une masse gris jaunâtre, opaque, et à contours festonnés. Sur une autre coupe plus périphérique, le tissu bien conservé est plus abondant. Par places, il est aussi plus rouge. Dans un endroit seulement, on voit dans le tissu fibreux, un noyau gros comme un pois, mais plus long, d'aspect cartilagineux et osseux. (Voir fig. 1.) (1).

Au microscope : On distingue à la périphérie une zone de tissu conjonctif lâche qui contient de nombreux vaisseaux et qui fait corps avec le périnysium voisin. Cette zone correspond à l'ancienne paroi abdominale, elle se distingue nettement d'une autre zone qui fait déjà partie du noyau.

Celle-ci présente un tissu conjonctif beaucoup plus riche en noyaux, elle est composée de cellules fusiformes et de nombreux lymphocytes; en outre, beaucoup de vaisseaux,

(1) Cette photographie, ainsi que celles des tumeurs 414, 415 et 417, ont été obligeamment exécutées pour nous par le Dr Jacques de Morsier, assistant à la clinique du Dr Albert Reverdin.

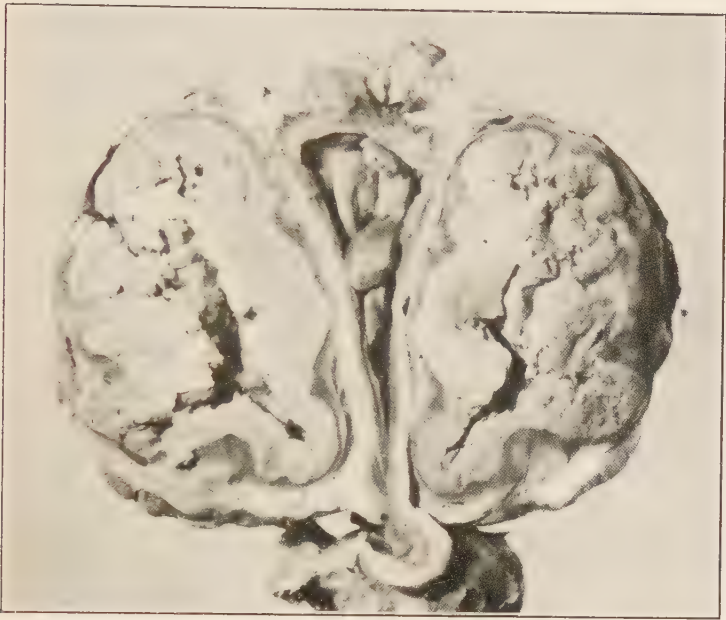


Fig. 1.

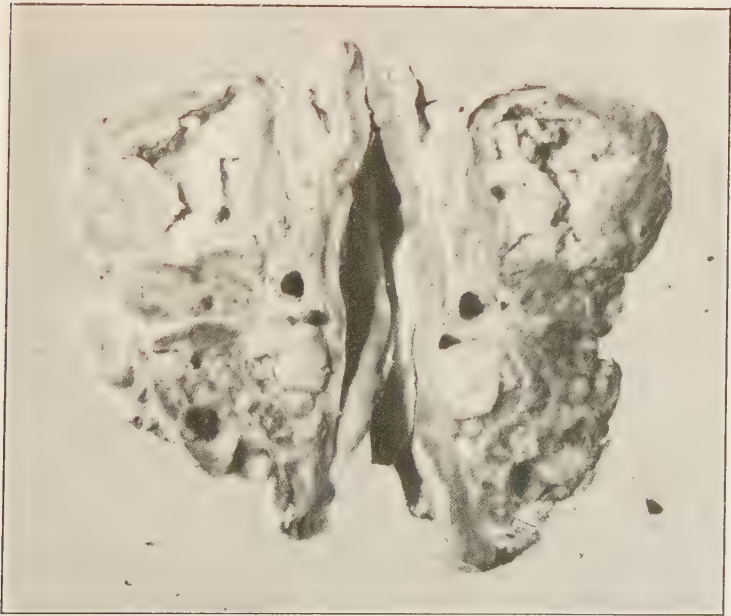


Fig. 2.

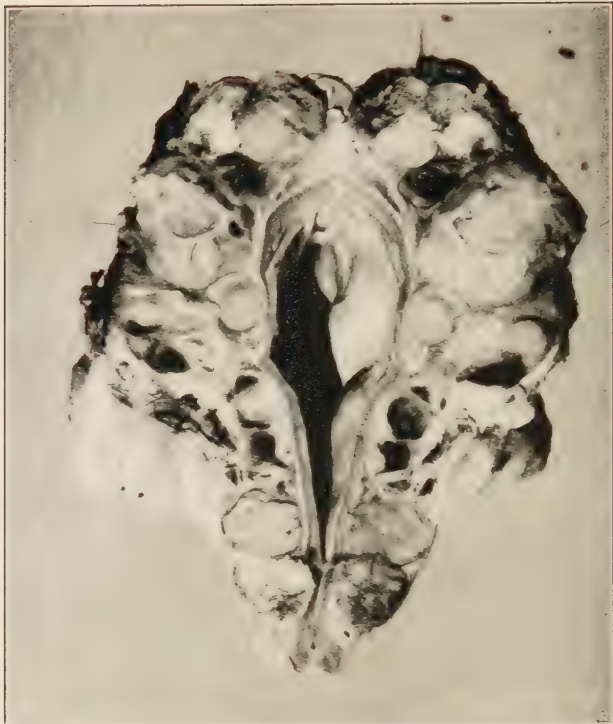


Fig. 3



Fig. 4.

surtout de petites veines. Dans cette zone, est inclus un kyste tapissé d'un épithélium pavimenteux stratifié avec lamelles cornifiées et sans papilles. Les plaques cornifiées se détachent et remplissent largement la lumière. Des réseaux nécrosés occupent une bonne partie du noyau. Sur d'autres parties de ce même noyau, on rencontre des masses osseuses qui forment de larges trabécules dont la surface est en partie lisse, en partie lacunaire, par le fait qu'il y a résorption partielle. On y rencontre encore quelques ostéoclastes.

Par ailleurs, la masse osseuse est plus considérable, présentant tout un réseau de trabécules qui sont traversées par les canalicules de Havers. Les cellules osseuses y sont grandes et nombreuses par places. Sur une extrémité, il y a des cartilages qui se confondent avec les zones voisines de l'os. Dans cette région osseuse, les phénomènes de résorption ne se voient pas ; par contre, à l'intérieur, il y a un jeune tissu lâche avec cellules fusiformes étoilées, qui forme une espèce de moëlle osseuse. A l'endroit où cet os se rencontre avec la zone nécrosée, les prolongements périphériques sont également dépourvus de noyaux.

Dans d'autres coupes, il y a des îlots cartilagineux tout à fait isolés, enveloppés d'un périchondre qui tranche nettement avec le tissu voisin ; ce dernier se compose de cellules rondes assez grandes dont le protoplasme volumineux contient un noyau rond. A une certaine distance, on voit que l'os mentionné dans la préparation précédente porte à sa surface toute une charpente de trabécules osseuses ; ces trabécules contiennent déjà plusieurs lignes cimentaires et encadrent le tissu fibreux passablement riche en cellules fusiformes.

A la surface, parfois un ostéoclaste, parfois des traces de tissu ostéoïde. En un autre endroit, il y a un noyau circonscrit de la taille d'une grosse lentille qui rappelle dans son ensemble, comme dans sa structure microscopique, un ganglion lymphatique. Il se compose de cellules rondes qui sont un peu plus grandes que les lymphocytes, mais l'architecture ordinaire d'un ganglion ne se voit pas. Dans ces coupes,

il y a près de la bordure du noyau de petits kystes recouverts de matières mucoïdes ; par places, le contenu est riche en polynucléaires. Dans d'autres coupes, il y a un canal tapissé d'un épithélium pluristratifié, sans cornification et rappelant par sa structure l'épithélium d'une muqueuse. Au-dessous de ce canal, il y a quelques fibres musculaires lisses, son contenu est nul.

Rat 414.

Il fait partie de la même série que le précédent. Le 4 juillet 1923, il reçoit sous la peau de l'abdomen 5 ccm. de bouillie de fœtus. Le lendemain, on lui injecte 1 ccm. d'arsenic à 1 pour 4 millions, de même le 7 juillet. A partir du 9 juillet et 2 fois par semaine, 0,5 ccm. de la solution est injecté régulièrement. Le 11 juillet, soit une semaine après la greffe, la tumeur atteint 4-3-1 cm. L'animal meurt le 31 décembre de la même année, 5 mois et 27 jours après la greffe.

Autopsie : Il existe 3 petites fistules dans la région abdominale inférieure, la tumeur est sphérique et fait saillie au-dessus de la région fémorale supérieure. Elle est en partie recouverte de peau saine et en partie de tissu nécrosé dur comme du cuir.

Sous la peau, il y a un œdème trouble. A l'orifice d'une fistule, suinte un peu de pus. La tumeur est dans la paroi abdominale et n'a pas d'adhérences péritonéales. Elle mesure : 37-28-20 mm. ; sa consistance est ferme. A la coupe : kystes et noyaux durs disséminés dans du tissu fibreux. Les tissus sont nécrosés par places, le kyste principal est rempli de pus. Ailleurs, les tissus sont bien conservés. (Voir fig. 2.)

On constate encore à l'autopsie une grosse rate, des ganglions inguinaux augmentés de volume (comme des pois) et dans l'intestin de nombreux parasites. Les poumons ont 2 bronchectasies remplies de liquide séreux.

Au microscope : Le noyau de cette tumeur est limité d'un côté par la musculature abdominale sur laquelle on voit une

collection de noyaux différents réunis les uns aux autres par un tissu bourgeonnant. Jeune tissu conjonctif riche en vaisseaux et en cellules fusiformes. Au centre des gros noyaux, il y a des parties nécrosées avec entassement de polynucléaires parfois en karioexis, d'autres noyaux n'ont pas d'éléments leucocytaires. Il y a quelques groupes de cellules adipeuses à la périphérie. Parmi les îlots différents inclus dans le tissu conjonctif, nous distinguons des entérokystes qui sont faciles à reconnaître par la paroi intestinale plus ou moins conservée et dont la lumière fortement dilatée renferme des masses homogènes sans noyaux (produit de sécrétions). Dans la paroi intestinale de ces kystes, on reconnaît les glandes de Lieberkühn à noyaux bien conservés et coupés en sens différents. Les couches de musculature li-se sont par places un peu atrophiées. Les plexus nerveux de la musculature intestinale ne sont plus reconnaissables. Dans certaines parties du canal digestif, les glandes sont dilatées. La séreuse de l'intestin se confond avec le tissu conjonctif ambiant. Tout près de ces kystes intestinaux, il y a des formations osseuses dont l'une a les caractères d'un os long avec corticale mince mais bien conservée et avec une grande cavité médullaire remplie de tissu hématopoïétique. Peu de trabécules osseuses traversent la substance médullaire : par places, il n'y en a point. Dans le tissu conjonctif ambiant, il y a un gros morceau osseux où l'on distingue une partie ancienne avec phénomènes de résorption, et une autre composée de nouvelles couches osseuses disposées à la surface.

À côté de ces formations osseuses, il y en a d'autres de même nature où l'on distingue de nouveau une corticale dans laquelle est incluse une spongieuse richement développée : on y voit également des parties cartilagineuses mélangées avec le tissu osseux et en partie à l'intérieur de la zone corticale. Ici on ne remarque nulle part des phénomènes de résorption. L'endoste qui recouvre l'écorce et les travées osseuses contient des cellules aplaties. En outre, on rencontre des îlots cartilagineux allongés dont la coloration est im-

peccable. A la surface du périchondre, se place une formation osseuse à travées anastomosées entre elles, formant dans leur ensemble l'image d'un ostéophyte. Il n'y a pas de moelle hématopoiétique. De l'autre côté de cette bande cartilagineuse allongée, il y a un kyste dont le revêtement est formé en partie par une zone de tissu bourgeonnant, en partie par l'épiderme avec une large zone de Malpighi, des papilles et des cellules cornifiées. Un peu plus loin, cet épithélium pavimenteux du même kyste est remplacé par une muqueuse avec canal glandulaire rappelant plutôt la paroi de l'intestin. On y retrouve la musculature lisse du tube digestif. Dans la même coupe, un peu plus loin, on voit encore d'autres îlots cartilagineux et d'autres formations osseuses. Ces dernières possèdent en partie le caractère des os longs, en partie une structure compacte. Parmi les os nécrosés, il y a de petits débuts de calcification. Le jeune tissu conjonctif à la périphérie de la tumeur se confond avec le périmysium de la musculature abdominale. Les formations osseuses dépriment par places cette couche musculaire, sans cependant pénétrer dans la musculature.

Enfin, il faut noter que dans un endroit le cartilage forme un cercle autour d'un canal qui, par cette disposition, rappelle les voies aériennes. On trouve un revêtement épithélial qui ressemble en effet à l'épithélium respiratoire.

Rat 415.

Même traitement que pour les précédents.

Le 4 juillet 1923, l'animal reçoit sous la peau de l'abdomen 5 cmc. de bouillie embryonnaire. Dès le lendemain, chaque deux jours on injecte dans la tumeur 1 cmc. de solution de Fowler diluée à 1 %/4.000.000. Depuis le 9 juillet, 2 fois par semaine, on donne 1½ cmc. de la solution dans la tumeur.

Le 11 juillet, le tératome greffé mesure 4,5-3,5-2 cm. Il est en partie ferme, en partie fluctuant. Le rat meurt le 15 novembre 1924, soit une année, 4 mois et 11 jours après l'opération :

Autopsie : La tumeur forme une grosse plaque globuleu-

se excoriée sur une surface qui a la dimension d'une pièce de 10 centimes suisse. A gauche, il existe un kyste puriforme, ailleurs l'aspect alternant de kystes et de nodules des tératoïdes.

La rate est augmentée de volume et molle. Il y a de l'anémie dans le foie. Dans un des poumons, 2 foyers gélatineux.

Tumeur : Elle mesure 4,4-4,5-1,6 cm. A la coupe, on constate des parties osseuses nombreuses, d'autres de consistance ferme, n'ont pas le caractère osseux. Il y a des masses de petits kystes dont les dimensions varient entre une tête d'épingle et un grain de poivre. (Voir fig. 3.)

Au microscope : Dans cette préparation, les nécroses sont moins étendues, il ne faut pas les confondre avec les produits de sécrétions dépourvus de noyaux qui se voient à l'intérieur des kystes. On distingue des entérokystes où la paroi intestinale est encore reconnaissable. On constate par endroits que les glandes de Lieberkühn sont dilatées, mais la musculature, moins nette que dans les autres tumeurs, est remplacée par du tissu fibreux. D'autres kystes sont tapissés par un épithélium pluristratifié et cornifié. De leur paroi interne, se détachent de larges lamelles cornifiées qui s'entassent dans la lumière des kystes. A la surface extérieure de l'épiderme, on voit des papilles et par endroits des proliférations de la couche de Malpighi qui s'enfoncent dans la profondeur. En examinant la série de ces kystes épidermiques, on arrive à des parties où la prolifération épithéliale reproduit l'image d'un carcinome au début. (Voir fig. 5.) ⁽¹⁾.

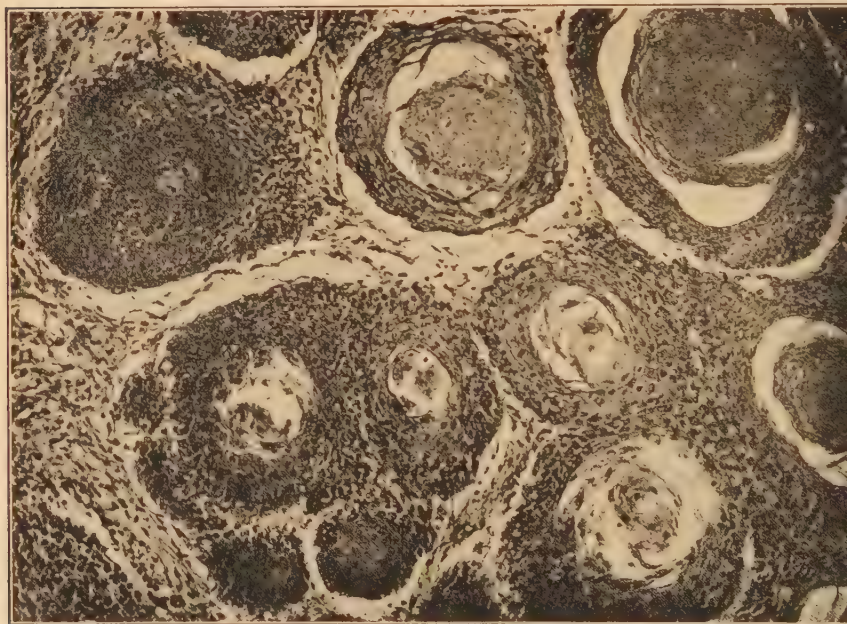
On compte sous l'épithélium de la surface une quinzaine d'îlots superposés qui sont composés d'épithélium pavimenteux stratifié et qui contiennent en leur centre un globe épidermique avec ou sans reste de noyaux. Dans le tissu ambiant

Voir aussi dans Verhandlungen der Deutschen Pathologischen Gesellschaft 1926, une communication du Prof. Askanazy sur le même sujet, planche I, page 182.

qui forme le stroma de cette prolifération, il y a de nombreux polynucléaires parmi lesquels un certain nombre d'éosinophiles.

Le kyste, dont la paroi montre cette prolifération épithéliale atypique, est assez allongé.

Aux environs des kystes épithéliaux, il y a une quantité de formations osseuses. Celles-ci ont en partie l'aspect des os longs avec corticale et moëlle osseuse rouge. D'autres ont la structure trabéculaire des formations ostéophylaires. Il y a



(Fig. 5.)

aussi des masses cartilagineuses sous forme de longues bandes avec apposition de produits osseux. La moëlle osseuse est riche en éosinophiles, on y voit aussi des mégakaryocytes. Par endroits, l'écorce de ces trabécules a de petites lacunes et la moëlle touche directement au périoste. Dans le tissu fibreux, existe une zone riche en pigments. Un des kystes

épidermiques contient, avec les masses cornifiées, des poils bien reconnaissables. Les follicules pileux se voient en nombre dans la paroi. Dans un kyste, la musculature paraît hypertrophiée. La paroi interne tapissée d'un épithélium à cellules cylindriques présente des enfoncements glandulaires ; ceux-ci sont dilatés par places et paraissent contenir des produits de sécrétions.

Rat 417.

Il reçoit, comme les 3 précédents, 5 cmc. de bouillie embryonnaire, puis le lendemain 1 cmc. d'arsenic à $1 \frac{1}{4.000-0.01}$ directement dans la tumeur. A partir du 9 juillet, 5 jours après l'opération, on injecte 2 fois par semaine $\frac{1}{2}$ cmc. de la même solution.

Le 11 juillet, la tumeur mesure 4-3-1,5 cm., elle est globuleuse et fait saillie sous la peau intacte. Consistance ferme par places, fluctuante à d'autres endroits. Le rat meurt le 18 octobre 1924, soit 1 an et 3 $\frac{1}{2}$ mois après la greffe.

Autopsie : La tumeur sous-cutanée mesure 35-22-20 mm. La surface irrégulière est recouverte de peau qui, par places, porte des croûtes noirâtres et sèches. Les noyaux qui composent la tumeur sont comme des boules roses ou blanches, brillantes. A la coupe : plusieurs kystes jusqu'au volume d'un noyau de cerise, en plusieurs endroits des parties osseuses. (Voir fig. 4.)

Au microscope : Cette tumeur est pauvre en nécroses et le tissu conjonctif qui réunit les noyaux différents est en général moins riche en cellules que dans les tumeurs précédentes.

Les formations variées se sont développées, très rapprochées les unes des autres. Il y a des kystes à contenu granulaire, sans noyau, dont le revêtement épithélial est difficile à vérifier. On trouve presque toujours quelques points où l'on distingue les restes de la paroi intestinale. Parfois dans le tissu ambiant, on trouve des inclusions glandulaires dont la classification n'est pas facile. Il y a encore de larges par-

ties musculaires bien conservées. Ici également on voit de gros kystes dermiques contenant dans la lumière des lamelles épithéliales et quelques poils. Ces kystes sont tapissés à leur surface interne par de l'épiderme à cellules kératohyalines ; dans la paroi, on voit des follicules pileux dilatés. Les poils sont entourés de glandes sébacées déviées dans leur direction. Cette tumeur est également riche en formations osseuses, os spongieux et os à large cavité médullaire dont la zone périphérique a encore des parties cartilagineuses. Tandis que dans la majorité des os la moelle osseuse est rouge, il y a ici un os où les cellules adipeuses prédominent, mais où le tissu hématopoïétique ne manque pas non plus.

DEUXIEME PARTIE

Il restait encore à démontrer que l'arsenic est capable de développer une tumeur chez un animal, et sur un terrain prédisposés.

Le point de départ de ces expériences fut la publication de Leitch (Londres 1922), que nous avons précédemment signalée. Nous avons repris le procédé indiqué par lui et badigeonné régulièrement avec une solution arsenicale d'arsénite de potassium à 0,12 % des souris blanches de l'espèce généralement employée pour ce genre de travaux. Un second groupe de ces animaux fut badigeonné selon le même procédé avec une solution contenant du phosphore, métalloïde qui au point de vue chimique est très proche parent de l'arsenic. Son action sur l'homme étant très voisine de celle qu'exerce l'arsenic, nous avons pensé qu'il serait intéressant de comparer aussi son action sur les animaux. Deux séries de rats furent badigeonnés parallèlement aux souris avec de l'arsenic et du phosphore ; 2 lapins furent traités de même. Le prix d'entretien élevé de ces animaux ne nous a malheureusement pas permis d'en obtenir davantage. Afin de contrôler l'effet de l'arsenic aussi pur que possible, nous avons traité par des injections d'acide arsenieux à 1⁰/₁₀₀ une

dernière série de rats. Nous donnons ici, pour plus de clarté, l'histoire séparée de ces différentes séries d'expériences.

A) *Souris blanches traitées à l'arsenic.*

6 souris blanches furent, dès le début de novembre 1925, badigeonnées deux fois par semaine régulièrement sur la région scapulaire. Le liquide employé était de l'arsénite de potassium ou liquide de Fowler dilué à 0,12 % d'arsenic. Vers le 16 novembre, soit 10 jours après le début du traitement, on note une chute de poils dans la région badigeonnée. Le 21 novembre, une souris meurt. A l'autopsie, on ne constate pas de modifications de la peau, mais il y a des nécroses dans le foie. L'animal paraît avoir succombé à une intoxication.

Le 5 décembre, une seconde souris succombe, présentant les mêmes phénomènes de nécrose du foie et en outre, une forte néphrite. A partir de ce moment, les animaux restants se sont accoutumés à l'arsenic, ils supportent bien les badigeonnages, et les poils de la région traitée repoussent en partie.

Fin décembre, 2 femelles accouchent de 9 petits qui serviront à leur tour pour les expériences postérieures.

Le 22 janvier 1926, une souris mâle meurt d'un adénocarcinome du sein droit. Il n'y a pas de métastases. Le foie et les reins ne présentent rien de particulier. On peut évidemment se demander si l'arsenic administré a oui ou non joué un rôle dans le développement de cette tumeur ? Les adénocarcinomes spontanés existent chez la souris, mais de préférence chez les femelles. En outre, à la mort de l'animal, il ne lui avait été fait que 15 badigeonnages. Ces derniers furent continués régulièrement pendant 7 $\frac{1}{2}$ mois. Les animaux qui mouraient étaient immédiatement autopsiés puis remplacés par d'autres. La peau à l'endroit badigeonné fut chaque fois examinée au microscope. Les altérations qui s'y voyaient parfois étaient de celles qui sont le résultat d'une inflammation chronique. Une seule fois, chez une souris morte le 25 mai (5 $\frac{1}{2}$ mois après le début des badigeonna-

ges), l'épithélium était hyperplasié et le derme infiltré par endroits.

Résumé de la série A (souris badigeonnées à l'arsenic).

2 souris mortes d'intoxication.

1 souris avait un adénocarcinome du sein.

1 souris avait un épaissement de l'épithélium avec infiltration dans le derme.

B) Rats blancs badigeonnés à l'arsenic.

Nous avons employé pour cette série, la même solution que pour les souris, soit arsénite de potassium à 0,12 %. Les badigeonnages ont été faits dans la région interscapulaire préalablement rasée. 6 rats furent ainsi traités 2 fois par semaine dès le 7 novembre 1925. Les animaux supportèrent parfaitement bien le traitement et parurent même au début engraisser et embellir.

Le poil repoussa à l'endroit badigeonné, si bien que les rats eurent pendant les deux premiers mois du traitement un pelage superbe.

Le 26 novembre, un animal meurt de bronchopneumonie. Le foie et les reins présentent de la stase. La rate est normale, la peau badigeonnée est par place hyperplasiée.

Au début de janvier, les rats de cette cage ont perdu leur bonne apparence et semblent malades, ils ont maigri, le poil est moins beau.

Le 4 janvier, nouveau décès par bronchopneumonie, la peau est comme la précédente, nettement hyperplasiée à l'endroit des badigeonnages.

Le 20 janvier, les rats semblent guéris, ils engraisser de nouveau, il y a plusieurs naissances dans la famille. Depuis lors, le traitement est bien supporté, un seul animal meurt d'intoxication, ayant sans doute dégluti par léchage de l'arsenic avec les poils. Ceux-ci ont en effet si bien repoussé qu'un nouveau rasage est nécessaire, le 27 mars 1926.

Le dernier décès de cette série date du 21 avril, soit 5 mois après le début du traitement. Ce rat présente de nombreuses broncheectasies, des ténias dans les intestins, dans les orga-

mes rien que des modifications cadavériques. La peau est un peu épaissie à l'endroit badigeonné.

Le 23 juin 1926, le badigeonnage est arrêté (après 7 ½ mois), il reste 6 rats en bonne santé.

Résumé de la série B (rats badigeonnés à l'arsenic).

2 rats morts de bronchopneumonie.

1 rat intoxiqué par léchage.

1 rat mort sans cause explicable, avec épaississement de la peau à l'endroit badigeonné.

Nous avons eu constamment l'impression, en traitant cette série, que la peau du rat trop épaisse, absorbe très peu.

La réaction de l'épithélium n'a été notée qu'une seule fois et seulement après 5 mois de badigeonnages.

C) *Rats pies traités par injections d'arsenic.*

Nous avons pour cette série employé l'arsenic sous forme d'acide arsénieux ou liqueur de Boudin à la dilution usuelle c'est-à-dire 1 ‰. Nous l'avons administré par injections hypodermiques à raison de 2/10 de cc., 2 fois par semaine, ce qui ramenait la dose d'As₂O₃ administrée à 2/10 de milligr. par injection.

Le 7 novembre 1925, 6 animaux furent mis en expérience.

Le 1^{er} mois, 3 d'entre eux moururent et furent de suite remplacés. Ensuite, les animaux supportèrent bien leurs injections et se développèrent normalement.

Le 14 janvier, un rat meurt. Il présente à l'autopsie des foyers de nécrose dans le foie. La rate est normale quoique un peu grosse, il y a de la bronchite et un début de bronchopneumonie. La peau à l'endroit injecté est épaissie.

Le 18 février, un décès par pleurésie séro-fibrineuse. A l'autopsie, foie et rate par stase. La peau est dure au toucher, mais ne révèle microscopiquement rien d'anormal.

Le 1^{er} mars, 4 mois environ après le début des injections, un vieux rat meurt, dont l'autopsie nous réserva plusieurs surprises.

A l'ouverture de l'abdomen, s'écoule un peu de liquide sanguinolent. Dans la région abdominale supérieure,

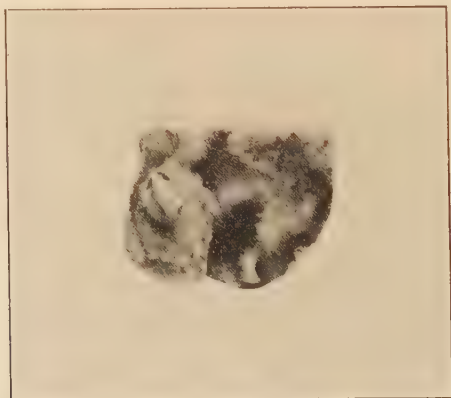
apparaît une grosse tumeur globuleuse à surface mamelonée, à droite, lisse en avant et à gauche, elle est partout rosée et vascularisée.

Dimensions de la tumeur : 3-4,5-3,2 cm.

Poids : 30 gr. (Voir fig. 6.)

Le diaphragme a 5 métastases, dont la plus grosse est comme le rein de l'animal. Dans le lobe inférieur du foie, sixième petite métastase. Une septième dans le péritoine abdominal. Le mésentère dans lequel la tumeur semble incluse, est parsemé de nodules gros comme des grains de riz. Macroscopiquement, les poumons, le cœur et les reins ne présentent rien de particulier. L'intestin grêle contient de nombreux taenias ayant 2-3-5 cm. de longueur (taenia crassicolis). Dans le gros intestin, matières fécales accumulées. La peau à l'endroit des injections n'est pas altérée.

Examen de la tumeur : A la coupe, la tumeur est blanche rosée ferme. Au raclage, on ne ramène rien. La surface de section est nette et présente une structure fasciculaire caractéristique. Au centre de la tumeur (voir fig. 7), se voit



(Fig. 7.) Cysticerque à gauche.

une petite caverne comme un gros pois, légèrement ovale, à parois lisses, au milieu de laquelle, enroulé sur lui-même, est un cysticerque très allongé ayant à l'examen tous les ca-

caractères distinctifs de celui du *taenia crassicolis* (*cysticercus fasciolaris*).

Au microscope : La tumeur regardée à la loupe montre une forte structure fasciculaire. Les faisceaux de cellules fusiformes s'entrecroisent dans tous les sens. Cette structure est d'autant plus nette, que le tissu conjonctif collagène augmente en séparant plus nettement les faisceaux des cellules néo-plasiques. Cette augmentation de tissu fibreux se voit au centre des nodules dans les parties les plus anciennes. Si l'on regarde la coupe à l'œil nu, on constate que d'un côté il y a davantage de noyaux rougeâtres (van Gieson) que de l'autre. Cette coloration rouge est due à la substance fondamentale plus développée. En outre, il y a une petite cavité excentrique, dont le contenu ne se voit plus et dont la paroi a absolument la même structure que le reste du néoplasme. Au fort grossissement, on voit partout des petites cellules fusiformes à noyau allongé et ovalaire qui sont juxtaposées et séparées par un peu de tissu fibrillaire fondamental, coloré en rouge au van Gieson. Parfois, il y a de petites zones nécrosées sans réaction leucocytaire et où les noyaux n'existent qu'en petits exemplaires. Ces zones contiennent de petits vaisseaux thrombosés. Dans d'autres parties, se voient des hémorragies. Le tissu néoplasique est écrasé par une quantité de vaisseaux sanguins à parois nettes, mais très minces, tapissées, d'un endothélium sans différenciation. Ces parois vasculaires délicates rappellent bien la structure typique et non différenciée des vaisseaux néoformés dans les tumeurs. Par endroits, on voit dans la lumière d'un vaisseau des globules rouges et des leucocytes. Parfois, les nécroses alternent avec des travées de tissu néoformé bien conservé, encerclant un vaisseau. Rarement les cellules fusiformes de cette tumeur ont un noyau plus volumineux, plus vésiculaire mais des noyaux vraiment grands sont rares. A l'intérieur de la cavité, au centre de la tumeur, on trouve un ver allongé et aplati qui a tous les caractères du cysticerque du *taenia crassicolis*.

Les métastases reproduisent tous les caractères de la tumeur primitive.

Le sarcome de cet animal fut immédiatement greffé à 4 rats de même espèce, dont nous reprendrons l'histoire plus loin.

L'analyse chimique faite obligeamment par le Professeur Billeter, de Neuchâtel, a révélé dans la tumeur une quantité moyenne de 1,62 mgr. d'arsenic, ce qui représente 0,038 mgr. $\%$.

La production de cette volumineuse tumeur ne peut être attribuée au hasard seul. On sait, et nous verrons plus tard que les rats spontanément infestés de taenia crassicollis ou autres parasites, peuvent former des tumeurs autour des enlazoaires. Les premiers se localisent en général dans le foie, et, soit par irritation mécanique, soit par les toxines hypothétiques sécrétées, excitent le tissu environnant à proliférer. Cependant, sur la grande quantité de rats autopsiés journellement dans les laboratoires où ces animaux sont employés, le nombre des cas de sarcomes à cysticerque est rare, les parasites, par contre, existent un peu partout.

Le rôle de l'arsenic ne peut pas être méconnu; il n'a pas été la cause, mais il a stimulé la formation de la tumeur. Il a en tout cas provoqué une croissance rapide. La teneur élevée de la tumeur en arsenic permet de penser qu'il a concentré son action irritative et stimulante sur les cellules jeunes du blastome. Nous verrons plus loin que ces cellules greffées à un autre rat ont gardé dans la tumeur fille (deuxième génération) une teneur en arsenic au-dessus de la normale.

Les autres rats de cette série morts depuis le 1^{er} mars ne présentèrent rien de particulièrement intéressant.

Un animal mourut de néphrite chronique, un autre de pneumonie. Ce dernier avait une néphrocirrhose et des foyers de nécrose dans le foie.

Les injections d'As. furent continuées jusqu'à fin juillet, soit pendant une durée totale de 9 mois.

Résumé de la série C (injections sous-cutanées d'Ar

3 rats morts dès le début du traitement.

2 rats morts par bronchopneumonie.

2 rats morts par néphrocirrhose.

1 rat porteur d'un sarcome à cellules fusiformes.

D) Greffes de la tumeur primitive sur d'autres rats :

Nous avons exécuté ces greffes dans le but d'étudier le développement ultérieur de la tumeur dans des conditions où la présence des parasites étant éliminée, le facteur arsenic seul continue à agir.

La tumeur obtenue le 1^{er} mars 1926 par injections d'arsenic à un rat infecté de taenia crassicolis fut le même jour greffée à 4 animaux semblables au producteur de la tumeur. 3 greffes furent faites sous la peau de l'abdomen, une sous le péritoine. Ces rats furent isolés. 3 d'entre eux reçurent dès lors 2 injections sous-cutanées d'arsenic ($\frac{2}{10}$ de cme. à 1°₀₀) par semaine. Un des rats greffé sous la peau fut gardé comme témoin.

Le 12 mars, soit 12 jours après, les greffes paraissent avoir bien pris. On les sent comme de gros pois. L'animal témoin ne présente pas de différence.

Le 20 mars, les greffes des animaux injectés se résorbent, seule celle de l'animal témoin continue à grossir. Ce dernier qui ne reçoit pas d'As. présente vers le milieu de mai (six semaines après avoir reçu la greffe) une tumeur grosse comme une mandarine. Afin de garder cet unique sarcome, le rat est sacrifié le 20 mai 1926 et des particules de cette tumeur sont immédiatement greffées à une nouvelle série de 5 rats (3^{me} génération).

Sarcome de 2^{me} génération. A l'autopsie, on trouve le sarcome dans l'épaisseur de la paroi abdominale. Dimensions : 62-59-30 mm.

Poids : 60 gr.

Il présente les mêmes caractères que la tumeur du rat

dont provient le matériel greffé à cet animal. Les poumons ont de nombreuses bronchectasies purulentes. Le foie présente un kyste (sans tumeur) dans lequel est un cysticerque allongé de *taenia crassicolis*. Les reins et la rate n'ont rien de particulier. Il y a de nombreux taenias dans les intestins.

La teneur en As de cette tumeur, dont l'analyse fut également faite par le Prof. Billeter, est de 0,55 mmgr. en moyenne, soit 0,0034 mg. par 100 gr. de tumeur. —

At microscope : La tumeur est absolument pareille dans sa structure histologique à celle qui a fourni le greffon.

Les cellules fusiformes se groupent en faisceaux qui sont entrecoupés par les vaisseaux sanguins. Certaines travées montrent des noyaux plus grands avec des zones nécrosées.

À la surface de la tumeur, est une coque mince de cellules à disposition concentrique et tangentielle par rapport au noyau de la tumeur.

Notre but, en injectant de l'As à ces rats greffés du sarcome qui s'est développé sous l'influence d'un parasite et de l'arsenic, fut d'accélérer la croissance des greffons. Nous pensions démontrer ainsi, par comparaison avec l'animal témoin, non injecté, que l'arsenic favorise le développement des blastomes. Cette façon d'agir avait donc pour but de confirmer ce que les circonstances avaient obtenu dans la formation du premier sarcome de la série C, développé autour d'un parasite. Or, ce fut le contraire qui arriva. Seul le rat qui ne reçut pas d'arsenic développa un volumineux sarcome histologiquement semblable au greffon. Fait curieux, la teneur en arsenic de la tumeur, soit 0,55 mmg. en moyenne, était encore relativement élevée. Il est donc certain que les cellules néoformées ont emprunté l'arsenic au matériel greffé et absorbé. Elles l'ont gardé intégralement, ce qui laisse supposer qu'elles en avaient besoin pour vivre et pour se reproduire.

Il est aussi curieux que sur cette série de 5 rats, le seul qui développa une tumeur était porteur d'un cysticerque dans le foie. Est-ce pur hasard? Ou bien faut-il admettre que



Fig. 6.



même à distance, les « toxines » sécrétées par lui peuvent influencer la croissance d'un sarcome ?

Quant aux autres rats greffés avec succès, ce fut pour nous une surprise désagréable de voir après une huitaine de jours les petits tumeurs se résorber, puis disparaître complètement. Nous pensions que l'As stimulerait la croissance du blastome et ce fut le contraire qui se réalisa. Nos prévisions ayant été renversées, nous admettons que la quantité d'arsenic reçue par les rats étant trop considérable, a dépassé le seuil de l'excitation. C'est alors l'effet contraire qui est apparu : la destruction.

Le fait que parmi les rats inoculés ce fut le témoin n'ayant pas reçu d'injections qui seul développa une tumeur nous a inspiré l'idée de continuer les expériences en greffes sur d'autres animaux sans injections d'arsenic.

Greffes de la tumeur N° 2. Comme nous l'avons dit plus haut, 5 rats reçurent des greffons de cette tumeur, dans la paroi abdominale, le 20 mai 1926.

Le 2 juin, 3 animaux ont résorbé leurs greffes, les 2 autres présentent sous la peau de l'abdomen de petites tumeurs grosses comme des pois.

Le 23 juin, une de ces 2 tumeurs s'est résorbée aussi, l'autre se développe bien et atteint la taille d'une noix.

Le 23 juillet, la tumeur a grossi encore.

Le 30, elle est greffée à son tour à une nouvelle génération, de 5 rats.

Sarcome de 3^{me} génération. Même structure que le précédent.

Au microscope : Peu de parties nécrosées et davantage de zones fibreuses. Quelques vaisseaux contiennent des thrombus.

Les expériences avec cette tumeur ont continué, nous avons actuellement la sixième génération de rats greffés. Le type du sarcome n'a pas varié.

Résumé de la série D (rats greffés du sarcome de la série C).

2^{me} génération : 4 rats.

2 rats greffés sous la peau avec inj. d'As = 0.

1 rat greffé sous la peau sans inj. = tumeur.

1 rat greffé dans le péritoine avec inj. d'As = 0.

3^{me} génération : 5 rats.

4 rats greffés sous la peau sans inj. d'As = 0.

1 rat greffé sous la peau sans inj. = tumeur.

4^{me} génération : 6 rats.

2 rats greffés sous la peau sans inj. d'As. = 0.

2 rats greffés sous la peau sans inj. = petites tumeurs.

2 rats greffés sous la peau sans inj. = tumeurs A et B.

5^{me} génération : 5 rats.

Un rat greffé sous la peau sans inj. d'As. = tumeur.

4 rats greffés sous la peau sans inj. = 0.

E. Rats volontairement infectés de *taenia crassicollis*.

Cette expérience fut faite dans l'espoir de reproduire un sarcome tel que celui qui avait été trouvé chez le rat traité à l'arsenic et mort le 1^{er} mars.

Le 15 mars 1926, 4 rats reçurent une pâtée de viande contenant des œufs de *taenia crassicollis* provenant des matières fécales d'un chat du laboratoire.

Ces rats reçurent 2 fois par semaine une injection sous-cutanée de liqueur de Boudin à 1^o/₁₀₀.

Malheureusement, les animaux de cette série moururent rapidement.

Le 24 mars déjà, l'un d'eux succombait, un autre le 5 avril.

Le 21 du même mois, le troisième succombait également sans tumeur.

Restait de cette série une rate, à laquelle avait été faite en novembre 1925, une injection de bouillie embryonnaire qui semblait n'avoir pas donné de résultat positif. Lors de sa mise en expérience dans cette série, l'animal présentait les signes évidents d'une cachexie avancée (amaigrissement, perte de poils, etc.).

Le 21 avril 1926, un mois environ après le début des injections d'arsenic, son aspect avait changé. La bête avait engraisé et le poil avait partout repoussé abondamment. En même temps s'était développée, sur le côté droit de l'abdomen, une tumeur globuleuse irrégulière, sous-cutanée, ayant à peu près la taille d'une noix. Pendant 2 mois cette rate paraissait en parfaite santé.

Le 3 juillet, on constate un nouvel amaigrissement. La tumeur n'a pas augmenté.

Une deuxième série de rats infectés comme les précédents

avec les œufs de taenia provenant du même chat, mais qui ne reçurent pas d'arsenic, ne développèrent pas de tumeurs.

Résumé de la série E. (Rats infectés volontairement par les œufs de taenia).

3 rats ayant reçu des inject. d'arsenic = 0.

Une rate ayant reçu des inject. d'arsenic = tératome provenant d'une greffe faite 4 mois avant dans une autre série d'expériences.

4 rats n'ayant pas reçu d'injection d'arsenic = 0.

F. Lapins traités à l'arsenic.

Nous avons procédé comme pour les rats. Dès le 7 novembre 1925, l'animal fut badigeonné à l'oreille, après scarifications, avec la liqueur de Fowler diluée. Le lapin ainsi traité étant vieux et porteur d'un goitre, nous espérions que son épithélium réagirait facilement. Le 25 novembre, apparut à l'endroit badigeonné une petite verrue qui resta stationnaire par la suite. L'animal succomba le 3 avril à une compression de la trachée due au goitre qui, dans l'intervalle, était devenu énorme (9-7-4,5 cm.).

A l'autopsie, la tumeur est composée d'une masse de kystes pleins d'une matière caséeuse. Les ganglions du voisinage sont hypertrophiés, la trachée est aplatie en lame de sabre.

Au microscope : Cirrhose du foie et des reins, stase dans tous les organes, foyers de bronchopneumonie dans les poumons. Le goitre est composé de travées fibreuses. L'épithélium de l'oreille est épaissi et papillomateux (inflammation chronique). Rien d'atypique.

G) Rats badigeonnés à l'acide orthophosphorique.

Le phosphore étant chimiquement très voisin de l'arsenic, et ses effets sur l'organisme présentant des analogies certaines, nous avons pensé qu'il serait intéressant d'étudier son action sur les animaux parallèlement à celle de l'arsenic. Dans ce but, nous avons badigeonné selon la méthode mentionnée ci-dessus une série de rats et une série de souris, et enfin un lapin. Le liquide employé fut l'acide orthophosphorique dilué à 1‰. Les badigeonnages furent exécutés deux fois par semaine, dans la région scapulaire, préalablement rasée chez les rats.

Six animaux furent mis en expérience le 7 novembre 1925.

Le 1^{er} décembre, un animal meurt qui ne présente pas d'altérations sensibles des organes.

Le 5 janvier, un rat succombe à une bronchopneumonie. Le rein n'est pas altéré, le foie et la rate présentent de la stase. La peau est épaissie, la couche de Malpighi est par endroits augmentée. La glande occipitale est énorme, et contient des nécroses. Les autres rats supportent bien les badigeonnages.

En janvier, il y a plusieurs naissances. Les poils de la région badigeonnée repoussent et sont rasés à nouveau le 27 mars. Un animal meurt le 15 mai. Il est vieux ; le poumon a de nombreuses broncheectasies : l'intestin contient des taenias. La peau est un peu épaissie.

Résumé de la série G (6 rats badigeonnés à l'acide orthophosphorique).

1 rat mort sans cause connue.

1 rat mort de bronchopneumonie, peau épaissie.

1 rat mort de vieillesse, peau un peu épaissie.

H) *Souris traitées au phosphore.*

Même liquide que pour les rats. Badigeonnages réguliers 2 fois par semaine dans la région scapulaire non rasée.

6 souris sont ainsi traitées dès le 25 novembre.

Le 5 décembre, premier décès de la série.

A l'autopsie : Il y a une forte néphrite hémorragique et des foyers de nécrose dans le foie (intoxication).

Au microscope : La peau présente une basale qui, par endroits, est en prolifération active. Les papilles et les follicules pileux ont disparu en partie. Le tissu conjonctif est riche en cellules fusiformes et en éléments lymphoïdes. Il y a des Mastzellen en abondance jusque dans la musculature sous-cutanée. Dans l'épiderme, on remarque des cellules épithéliales très grandes avec de gros noyaux vésiculaires. Sur une coupe, on voit des prolongements épithéliaux dans le tissu conjonctif activé. On distingue des îlots épithéliaux composés de cellules pavimenteuses non cornifiées dans ce même tissu conjonctif. Ces proliférations atypiques se trouvent à l'endroit où le chorion est le plus modifié.

En décembre, il y a une naissance de 5 petits dans la cage.

Le 13 janvier, 2 mois après le début du traitement, nouveau décès. Les organes ne présentent rien de particulier, mais la peau est épaissie. Il y a par endroits des travées épithéliales allant dans la profondeur.

Le 24 mars, 2 souris meurent. La plus jeune, récemment mise en expérience, ne présente que des foyers nécrotiques dans le foie. La peau n'est pas modifiée. La souris a sans doute été intoxiquée par léchage. Chez la plus âgée, au contraire, l'épiderme est hyperplasié, il y a des foyers épithéliaux jusque dans le tissu conjonctif. Cette souris fut badigeonnée pendant 4 mois.

Le 24 avril par contre, un animal atteint d'emphysème n'a pas de modifications de la peau.

Le 22 mai, une souris meurt, qui ne présente rien de particulier dans les principaux organes. La peau est augmentée d'épaisseur, les couches épithéliales nombreuses sont composées de cellules à aspect très variable (6 mois après le début du traitement).

Le 9 juin, mort d'une souris dont la peau ne présente rien d'intéressant.

Résumé de la série H (souris badigeonnées à l'acide orthophosphorique).

1 souris morte par intoxication (léchage).

2 souris mortes sans cause connue, peau pas altérée.

4 souris mortes avec augmentation de la couche épithéliale.

1) *Lapin traité au phosphore.*

Cette expérience a été faite parallèlement à celle relatée plus haut avec de l'arsenic. Le lapin fut badigeonné à l'acide orthophosphorique à 1‰ à l'intérieur et à l'extérieur de l'oreille. Le traitement continué pendant 5 mois, ne donna aucun résultat. L'animal mourut sans qu'aucune augmentation de l'épithélium put être constatée.



CHAPITRE IV

Discussion

Les expériences précédentes ont eu pour but d'étudier le rôle de l'arsenic (ou d'un autre agent chimique) dans la production des tumeurs. Il ne peut être admis aujourd'hui, comme du temps de Virchow, que l'excitation minime et chronique suffit à elle seule à engendrer une tumeur. Cette conception, combattue par la plupart des auteurs, est en tout cas incomplète. Si l'excitation chronique est l'origine des blastomes, elle doit être double, soit : mécanique et chimique. C'est cet ensemble que nous avons cherché à réaliser en badigeonnant ou en injectant fréquemment, et toujours au même endroit, une substance chimique ayant une action reconnue irritante sur l'organisme. Les animaux traités étaient tous dans des conditions identiques de température et d'alimentation. Le traitement a été fait sur des séries de 6 animaux de même race et de même provenance, dont la plupart avaient entre eux des liens de parenté étroits. Malgré ces conditions aussi semblables que possible, les résultats ont été très différents. Il est donc nécessaire d'admettre un troisième facteur, « la prédisposition individuelle » qui favorise ou contrarie les recherches du genre de celles que nous avons entreprises.

L'arsenic que nous avons administré l'a été sous deux formes différentes :

- 1) arsénite de K à 0,12 % (traitement externe) ;
- 2) acide arsénieux (As_2O_3) à 1 ‰ (en injections).

La première de ces préparations avait été employée en 1922 par Leitch, qui avait treussé par des badigeonnages répétés à obtenir un carcinome sur 100 souris traitées.

En procédant de même, sur un nombre, il est vrai, beaucoup plus restreint d'animaux, nous avons échoué. Deux souris moururent assez rapidement intoxiquées par léchage

ou par description trop rapide d'arsenic. Une souris mâle développa un adéno-carcinome du sein.

Une seule souris morte après 5 1/2 mois de badigeonnage montra une multiplication très sensible des cellules de l'épithélium à l'endroit badigeonné. Cet épaississement peut être considéré comme la réponse à l'excitation chronique. Il n'y avait cependant aucune trace de malignité dans les coupes étudiées, pas même le caractère d'un blastome. Pour les rats badigeonnés à l'arsenic, les résultats furent négatifs également, mais sensiblement différents dans les détails. Il n'y eut aucun phénomène d'intoxication dans le début du traitement; au contraire, les animaux engraisserent, et malgré leur captivité prirent un pelage superbe.

Les premiers animaux de cette série périrent de broncho-pneumonie. Un rat presenta quelques phénomènes d'intoxication. Un seul, mort le 21 avril 1926, avait une hyperplasie de l'épithélium à l'endroit badigeonné.

Le lapin badigeonné à l'oreille n'a pas eu d'altérations locales. L'animal était, au début du traitement, atteint d'un petit goître qui augmenta rapidement et qui le tua par compression de la trachée. Il est impossible dans ce cas d'affirmer que l'arsenic a joué un rôle dans le développement de cette tumeur.

Les rats traités par injections reçurent de petites quantités d'une solution très concentrée d'arsenic. Alors que les dilutions employées jusque-là variaient de 1 pour 4 millions à 1 pour 50000, nous avons utilisé telle quelle la solution thérapeutique de Boudin à 1 ‰.

Au lieu d'en administrer 1 cmc., nous avons réduit la quantité à 2/10 de cmc., ce qui correspond à la même quantité de milligr. d'arsenic, soit 2/10 de milligr. par injection. Cette concentration est beaucoup supérieure à celle que Carrel dit avoir employée avec succès chez la poule. (Compte rendu de la Société de Biologie, 31.X.25) ⁽¹⁾. Nos animaux

(1) Notons en passant que Carrel a injecté une seule fois, au moment de l'inoculation de la pulpe pulmonaire, tandis qu'à l'Institut pathologique de Genève, nous avons pratiqué des injections répétées.

L'ayant dès le début bien supportée, nous avons maintenu cette dose, pendant tout le temps de l'expérimentation.

Moins de 4 mois après le début des badigeonnages, un de nos rats mourait, porteur d'une grosse tumeur, et de nombreuses métastases. Un cysticerque du *taenia crassicolis* était au centre de la tumeur. On peut évidemment se demander si le cysticerque enclavé dans un lymphatique du mésentère aurait à lui seul réussi à former un sarcome? On connaît depuis les travaux remarquables de Borrel l'existence chez le rat d'un sarcome formé autour d'un cysticerque du *taenia crassicolis* ou d'autres parasites. Goy, de San-Francisco, a trouvé sur 18 sarcomes de rats étudiés par lui, 13 fois un cysticerque enclavé. Bullock et Curtis ont obtenu ainsi, expérimentalement, 210 sarcomes du foie. Petit, d'Alfort, a vu chez un lapin un carcinome de l'épiploon développé autour d'un cysticerque. D'autres parasites ont été étudiés dans leur rapport avec les tumeurs malignes. Le spiroptère *neoplastica* qui parasite les rats et les souris des laboratoires, a servi à Fibiger, dès 1913, à prouver que la fréquence dans certaines cages du cancer de l'estomac, lui était imputable. Sur 100 cas observés, l'auteur a obtenu 53 carcinomes, dont plusieurs ont fait des métastases pulmonaires. La même observation a été faite pour d'autres animaux tels que singes, faisans, poules, pigeons, etc., par des auteurs différents. Askanazy, en 1900, Bashford et d'autres, ont prouvé le rôle des trématodes dans le carcinome des voies biliaires.

Enfin, les échinocoques auraient contribué à former des tumeurs. Le parasite agit-il sur le tissu dans lequel il est enclavé, par irritation mécanique seulement? Cela n'est pas probable. Borrel qui a, le premier, étudié cette question, pense qu'il y a également action chimique sous forme de «toxines» dégagées par le parasite. Fibiger a repris cette hypothèse et l'a appuyée, mais la substance n'a pas été isolée et on n'a pas réussi à reproduire le cancer par extrait de parasites. Dans nos cas, nous pensons que l'arsenic injecté aura contribué à la formation du sarcome. Cette opinion est

motivée par la forte teneur en arsenic de la tumeur principale (0,038 milligr. %) et celle relativement élevée du sarcome greffé qui contenait encore 0,0034 milligr. %, quoique le rat n'eut jamais reçu d'arsenic en injections.

Le facteur cancérisant se transmet donc avec les greffes, il se trouve aussi dans les métastases, comme l'a montré une récente analyse du Professeur Billeter, de Neuchtel, pour un cas du Professeur Askanazy.

L'action de l'arsenic sur les tissus est également manifeste dans le cas de la rate n° 459 de nos expériences, qui fut en novembre 1925 greffée avec de la bouillie embryonnaire, et chez laquelle il ne s'était pas développé visiblement de tératome. Les injections d'arsenic commencées en mars 1926, alors que l'état général de l'animal était mauvais, améliorèrent son état, mais firent en même temps se développer une volumineuse tumeur à l'endroit de la greffe avortée.

Chez les rats qui avaient reçu une greffe du sarcome à cysticerque, les injections d'arsenic ont par contre tout à fait trompé notre attente. Les greffons ayant bien repris, nous pensâmes stimuler leur développement, mais nous eûmes la surprise de les voir au contraire se résorber rapidement, tandis que l'animal témoin augmentait normalement sa tumeur. Nous pensons que la dose reçue par les animaux, s'ajoutant à la quantité d'arsenic apportée par le greffon, avait dépassé le seuil de l'excitation. L'action destructive de l'arsenic sur les cellules cancéreuses a été déjà mentionnée par Keller, qui toutefois n'indique pas les doses à employer.

Au sujet de l'action du phosphore, il est difficile de se prononcer, car les expériences faites avec cette substance sont à peine ébauchées. Nous n'avons pas, en parcourant les travaux de ces dernières années, sur l'origine des tumeurs, trouvé des indications sur cet élément. Aucun auteur ne l'a mentionné comme pouvant être l'excitateur chimique occasionnel du cancer. La clinique connaît le rôle du phosphore dans la formation du squelette et utilise les phosphates pour stimuler la formation osseuse. Elle connaît également les ra-

vages causés par les intoxications dues au phosphore, mais elle ne connaît pas de cas d'ouvriers manipulant des produits phosphorés et atteints de cancer. Pour cette partie de nos expériences, nous nous en sommes tenus aux badigeonnages qui ont l'avantage de s'adresser directement à l'épithélium. Comme les auteurs qui ont employé d'autres irritants chimiques tels que le Scharlach rot, l'acide phénique, la thérébentine, nous avons pu constater des épaisissements et des inflammations de l'épithélium chez quelques souris badigeonnées. Chez ces dernières, plusieurs sont encore vivantes et, 2 mois après la cessation des applications, la région traitée est encore reconnaissable.

Conclusions

Nos expériences ont confirmé celles de notre Maître, le Professeur Askanazy, qui admet que pour Cancériser un tissu il faut 4 facteurs principaux :

- 1) Disposition individuelle et de l'espèce.
- 2) Disposition locale créée par un tissu en puissance de prolifération pathologique (hyperplasie, métaplasie, état embryonnaire, ou régénération).
- 3) Irritation subinflammatoire chronique, mécanique ou chimique.
- 4) Un facteur X qui garantit la prolifération pendant et même après la suppression du facteur 3.

L'arsenic à faible dose paraît devoir être classé dans cette troisième catégorie. Les résultats obtenus jusqu'ici avec cet élément sont très encourageants, mais il reste encore à fixer la dilution et la dose à employer pour obtenir un maximum de cas positifs.

Bibliographie

- Askanazy.* - Ueber Infektion des Menschen mit *Distomum felineum*, und ihrem Zusammenhang mit Leberkrebs. (Centralblatt für Bakteriologie XXVIII, 1900.)
- Askanazy.* — Aschoff - Allgemeine Pathologie-Parasiten.
- Askanazy.* — Die Teratome nach ihrem Bau, ihrem Verlauf, ihrer Genese und ihr Vergleich zum experimentellen Teratoid. (Verhandlungen der Deutschen Pathol. Gesellschaft in Dresden 1907.)
- Askanazy.* — Ueber den Einfluss des Arsens auf verpflanztes embryonales Gewebe (Verhandl. der Deutschen Pathol. Gesellschaft Freiburg-in-Breisgau 1926).
- Babler.* — Trichinosis Infection of a carcinoma of the lip. (Annals of Surgery 1908).
- Bamberg.* — Beitrag zur Lehre vom primären Leberkarzinom (Diss. Leipzig 1901).
- Bang.* — A propos du cancer du goudron. (Institut danois du Radium à Copenhague.)
- Bang.* — Contribution à l'étude de la cancérisation de la cellule et du temps d'éclosion des tumeurs malignes (Bulletin de l'Association Française pour l'étude du cancer, mars 1923).
- Bashford.* — The Growth of Carcinom under natural and experimental conditions. (Scientific Report of the Imperial Cancer Research Fund). 1904-1911.
- Bayet.* — Le rôle de l'arsenic dans le cancer du goudron (Congrès du Cancer, Strasbourg, juillet 1923).
- Bayet et Slosse.* — L'intoxication houillère arsenicale. (Bulletin de l'Académie royale de Belgique, 1919.)
- Beattie.* — Spontan Tumoren bei wilden Ratten (Zeitschrift für Krebsforschung XIX, 1923).
- Bettmann.* — Ueber den Einfluss des Arsens über das Blut und Knochenmark des Kaninchens (Centralblatt für Allgemeine Pathologie XI, p. 324).
- Bierich.* — Ueber die Beziehung des Bindegewebes bei der experimentellen Krebsbildung (Virchow Archiv Bd. 239, 1922).
- Borrel.* — Observations étiologiques (Zeitschrift für Krebsforschung, Vol. 1906).
- Borrel.* — Le problème étiologique du cancer (Annales de l'Institut Pasteur, 1908).

- Borrel.* — Parasitisme et tumeurs (Annales de l'Institut Pasteur, Vol. XXIV, 1910).
- Borrel.* — Acariens et Cancers (Annales de l'Institut Pasteur, 1909).
- Borrel.* — Parasitisme et tumeurs (Première Conférence internationale pour l'étude du cancer, à Paris).
- Bullock et Curtis.* — La reproduction expérimentale du sarcome du foie chez le rat. (Les Néoplasmes T. I, mars 1922.)
- Clunet, V.* — Recherches expérimentales sur les tumeurs malignes, Paris 1910.
- Carrel, A.* — Les facteurs nécessaires à la genèse des sarcomes. Comptes rendus de la Société de Biologie, 30.V.1925.
- Carrel, A.* — La résistance de l'organisme à la formation du cancer. (Comptes rendus de la Société de Biologie, juin 1925.)
- Carrel, A.* — Mechanism of the formation and growth of malignant Tumors. (Annals of Surgery, Philadelphia, july 1925.)
- Carrel, A.* — Le principe filtrant des sarcomes de la poule produits par l'arsenic. (Comptes rendus de la Société de Biologie, 31 oct. 25.)
- Carrel, A.* — The transformation of monocytes into fibroblasts through the action of Rous virus (Journal of experimental Medecine, January 1926).
- Eiken, Th.* — Sarcome à cysticerque et carcinome spiroptérien chez u nmême rat (Comptes rendus de la Société de Biologie, 1920).
- Endo.* — Ueber die Beziehung des Rectumkrebses und der Eier von Schizostomum Japonicum (Gann. II, 1908).
- Fibiger.* — Recherches sur un Nématode et sur la faculté de provoquer des néo-formations papillomateuses et carcinomateuses dans l'estomac du rat. (Bulletin de l'Académie royale des Sciences et des Lettres de Danemark, 1913).
- Fibiger.* — Ueber Disposition der Ratten und Mäuse für Wirkungen des Spiroptera neoplastica (Central Blatt für Allgemeine Pathologie und allgemeine Anatomie, 1916).
- Fibiger.* — Le cancer spiroptérien et les autres cancers à parasites animaux. (Association française pour l'étude du cancer, Strasbourg, 1923. Rapports.)
- Fibiger.* — Etat actuel des recherches sur la production expérimentale du cancer, les buts de ces recherches et les problèmes qui en prennent leur origine. (Acta Scandinavica chirurgica 1922).

- Fonss, A. H.* — Arsenkrebs mit Bemerkungen über andere kutane Arsen wirkungen (Dermatologische Zeitschrift, Bd. 37, 1923).
- Gans, O.* — Zur Histologie der Arsen Melanose (Ziegler Beiträge V, 60 IH).
- Goebel.* — Ueber die bei Billharzia Krankheit vorkommenden Blasen tumoren mit besonderer Berücksichtigung des Carcinoms (Zeitschrift für Krebsforschung, 1905).
- Haaland.* — Contribution to the Study of the development of sarcoma under experimental conditions. (Third Scientific Report of the Imperial Cancer Research Fund, 1911).
- Harbitz.* — Chronische und akute Entzündungen als Ursache für Sarkom (Acta pathologica et microbiologica scandinavica, Vol. I, 1924).
- Hesse.* — Vorkommen von primären Lungenkrebs bei den Bergleuten der Konsortgesellschaftlichen Gruben in Schneeberg. (Archiv für Hlk. 1878).
- Hutchinson.* — Trans. Pathological Society. London 1888. Vol. 39.
- Itchikawa.* — Etude expérimentale et comparative du cancer. (Association française pour l'étude du cancer, Strasbourg, 1923.)
- Kreiberg.* — Malignant tar tumors in white mice (Acta pathologica et microbiologica Scandinavica (Vol. II, 1925).
- Leitch, A.* — Paraffin cancer and its experimental production. (British medical Journal, 9 dec. 1922).
- Leitch, A.* — Experimental production of cancer bei Arsenic (British Medical Journal, 9 dec. 1922).
- Leuenberger.* — Die unter den Einfluss der synthetischen Farben industrie beobachtete Geschwulstbildung.
- Lewin.* — Blasen Geschwulste bei Arbeitern in Anilinfabriken. (Zeitschrift für Urologie, 1913.)
- Læb, Léo.* — Rapports quantitatifs entre les facteurs qui causent le cancer, et la rapidité et la fréquence de la transformation cancéreuse. (Presse médicale du 15 août 1923).
- Löwenstein.* — Epithelwucherungen und Papillombildungen verursacht durch ein Trichosoma (Tr. crassicauda?) (Bruns Beiträge zur klinischen Chirurgie, 1910).
- Iussmann.* — Sur l'action de certains produits chimiques sur la croissance de l'épithélium. (Thèse de Francfort, 1921.)
- Maisin.* — Bulletin de l'Association française pour l'étude du cancer, n° 6, 1923.
- Möller.* — Carcinome pulmonaire primaire chez les rats pies badigeonnés au goudron (Acta pathologica et microbiologica scandinavica, Vol. I, 1924).

- Pye Smith Beattie and Nutt.* — Arsenic cancer. (Lancet, 1913.)
- Rehn.* — Blasen Geschwulste bei Arbeitern in Anilinfabriken. (Ebenda, 1905.)
- Rehn.* — Blasen Geschwulste bei Fuchsin Arbeitern (Archiv für klinische Chirurgie, 1905).
- Roussy.* — Le carcinome du goudron chez la souris (Presse médicale du 9 déc. 1922).
- Sand, R.* — Action thérapeutique de l'arsenic, de la quinine du fer et de l'alcool sur les infusoires ciliés (Zeitschrift für allgemeine Physiologie, Vol. I).
- Schmorl.* — Ueber den Schneeberger Lungenkrebs (Verhandlungen der deutschen Path. Gesellschaft, 1923).
- Volkmann.* — Teer Paraffin und Russkrebs (Volkmanns sämtl. klinische Vorträge, 1875).
- Vorschütz.* — Zur Frage des relativen Phosphorgehaltes des blutes besonders bei Krebskranken (Deutsche Medizinische Wochenschrift, Nr. 26, 1922).
- Yamagiva et Itchikawa.* — Experimentelle Studien über die Pathogenese der Epithelialgeschwulste (Mitteilungen aus der med. Fakultät der Univ. Tokyo, 1915-1919).
- Yamauchi.* — Ueber experimentelle Epithel Wucherungen insbesondere nach Gewebeschädigungen (Frankfurter Zeitschrift für Pathologie, XXX, 1924).
- Zeller.* — Krebs Behandlung mit Arsenik. (Münchner Medizinische Wochenschrift, 1912).
-

Table des matières

Introduction	3
Chapitre I : L'Arsenic	5
Chapitre II : Historique du rôle de l'Arsenic dans l'origine des néoplasmes	9
Chapitre III : Expériences sur les animaux	15
Chapitre IV : Discussion	39
Conclusions	43
Bibliographie	44
